

## **HYRIMOZ<sup>MC</sup>**

### ***Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire***

#### **Avis transmis au ministre en mai 2021**

**Marque de commerce :** Hyrimoz

**Dénomination commune :** Adalimumab

**Fabricant :** Sandoz

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

**Teneurs :** 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 ml)

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Hyrimoz<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), si la condition suivante est respectée.

##### **Condition**

- Médicament d'exception

##### **Indication reconnue**

- ◆ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyrimoz<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira<sup>MC</sup>. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hyrimoz<sup>MC</sup> est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Deux autres biosimilaires de l'adalimumab, Amgevita<sup>MC</sup> et Hulio<sup>MC</sup>, sont inscrits depuis mars 2021 dans la section des médicaments d'exception pour cette même indication. Mentionnons que pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia<sup>MC</sup>), l'étanercept (Enbrel<sup>MC</sup>, Erelzi<sup>MC</sup>), l'infliximab (Remicade<sup>MC</sup>) et le tocilizumab (Actemra<sup>MC</sup>). Il s'agit de la première évaluation d'Hyrimoz<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 novembre 2020. Il vient confirmer qu'Hyrimoz<sup>MC</sup> et Humira<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Hyrimoz<sup>MC</sup> est donc reconnue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira<sup>MC</sup> pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans ([INESSS 2013](#)), puis chez ceux de 2 à 4 ans ([INESSS 2016](#)). Humira<sup>MC</sup> n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de AJIp, le ministre ayant sursis à sa décision. Une revue des récentes données disponibles sur l'adalimumab en AJIp a été effectuée lors des évaluations d'Amgevita<sup>MC</sup> ([INESSS 2021](#)) et Hulio<sup>MC</sup> ([INESSS 2021](#)) et celles-ci ont appuyé la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

De plus, un dosage simplifié d'adalimumab en fonction du poids est maintenant recommandé pour le traitement de l'AJIp, soit 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants d'un poids de 10 à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus. Ce changement de dosage, autrefois ajusté à la surface corporelle, est basé sur les résultats de la phase d'extension de l'étude DE038 du produit de référence ([AbbVie 2019](#)). La pertinence du format de 0,4 ml d'Hyrimoz<sup>MC</sup> est à souligner, puisqu'il permet le traitement des enfants de moins de 30 kg atteints d'AJIp.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hyrimoz<sup>MC</sup> contenant 20 et 40 mg d'adalimumab est de 235,64 et 471,27 \$, respectivement. À teneur équivalente, ces prix sont identiques à ceux des autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les listes des médicaments (Amgevita<sup>MC</sup> et Hulio<sup>MC</sup>).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de mettre en parallèle les paramètres cliniques et économiques pertinents d'Hyrimoz<sup>MC</sup> et de ses comparateurs (abatacept, infliximab, étanercept et tocilizumab). Selon le fabricant, Hyrimoz<sup>MC</sup> a un coût de traitement [REDACTÉ] que celui de Remicade<sup>MC</sup>, une formulation d'infliximab, de l'étanercept et de l'abatacept (première année de traitement). Il aurait toutefois un coût de traitement [REDACTÉ] à celui du tocilizumab et de l'abatacept (années de traitements subséquentes). Son administration par voie sous-cutanée serait également avantageuse par rapport à l'infliximab et au tocilizumab, qui s'administrent tous deux par voie intraveineuse.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse soit somme toute adéquate, seules les autres formulations biosimilaires d'adalimumab (Amgevita<sup>MC</sup> et Hulio<sup>MC</sup>) constituent de bons comparateurs. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces dernières et Hyrimoz<sup>MC</sup>, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts. Ainsi, en présumant que la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien ne seraient pas différentiels, le coût de traitement d'Hyrimoz<sup>MC</sup> est identique à celui d'Amgevita<sup>MC</sup> et d'Hulio<sup>MC</sup>.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Hyrimoz<sup>MC</sup> remplace le produit de référence (*switch*). Les résultats des études ADACCESS et ADMYRA (Blauvelt 2018, Wiland 2020, Blauvelt 2021), réalisées sur des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à sévère (ADACCESS) ou de polyarthrite rhumatoïde de forme modérée à sévère (ADMYRA), ne montrent aucune différence cliniquement significative en ce qui a trait à l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité entre les patients traités de façon continue par Hyrimoz<sup>MC</sup>,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Humira<sup>MC</sup> et ceux ayant effectué un transfert de traitement entre le produit de référence et le biosimilaire (*switch*).

La formulation d'Hyrimoz<sup>MC</sup> contient de l'acide citrique qui, comme le citrate de sodium, semble associé à une irritation ou à une douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019). La présence de cet excipient pourrait avoir un impact sur l'observance thérapeutique, particulièrement chez la clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour leur clientèle pédiatrique. Quoi qu'il en soit, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira<sup>MC</sup> sur le marché permet aux cliniciens de faire un choix adapté au patient, à la suite d'une analyse au cas par cas, en fonction notamment des caractéristiques du produit (par ex. présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex).

Par ailleurs, l'auto-injecteur d'Hyrimoz<sup>MC</sup> (SensReady<sup>MC</sup>) est différent de celui d'Humira<sup>MC</sup> (SureClick<sup>MC</sup>). Un transfert vers Hyrimoz<sup>MC</sup> nécessite une formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Hyrimoz<sup>MC</sup> pour le traitement de l'AJIp. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur différentes hypothèses. Il est notamment présumé par le fabricant que les parts de marché (■, ■ et ■ %) d'Hyrimoz<sup>MC</sup> proviendraient ■■■■■■■■■■ de l'abatacept, de l'étanercept, de l'infliximab et du tocilizumab. Selon son analyse, compte tenu du fait que l'infliximab et l'étanercept ont un coût annuel moyen de traitement (■ et ■ \$, respectivement) ■■■■■■■■■■ à celui d'Hyrimoz<sup>MC</sup> (■ \$) et que l'abatacept et le tocilizumab (■ et ■ \$, respectivement) ont un coût ■■■■■■■■■■, des économies sur trois ans de ■ \$ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ après son remboursement pour le traitement de l'AJIp.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il est plutôt d'avis que les parts de marché d'Hyrimoz<sup>MC</sup> proviendraient exclusivement d'Amgevita<sup>MC</sup> pour les patients d'un poids de moins de 30 kg et d'Amgevita<sup>MC</sup> et Hudio<sup>MC</sup> pour les patients d'un poids de 30 kg ou plus. Ainsi, en raison du prix identique à teneur équivalente de ces biosimilaires d'adalimumab, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu après l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement sur les listes des médicaments à Hyrimoz<sup>MC</sup> pour le traitement de l'AJIp.

### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI**

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Hyrimoz<sup>MC</sup> et Humira<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- À teneur équivalente, le coût d'acquisition d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hyrimoz<sup>MC</sup> est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita<sup>MC</sup> et Hudio<sup>MC</sup>). De ce fait, il est jugé efficient et un impact budgétaire nul est attendu sur le budget de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Amgevita<sup>MC</sup>, Hudio<sup>MC</sup> et Hyrimoz<sup>MC</sup> ont fait l'objet d'ententes d'inscription. Tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces derniers pourraient influencer les constats économiques émis par l'INESSS et reposant sur les prix de vente garantis.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, et coll.** Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol.* 2018 ;179(3):623-31.
- **Blauvelt A, Leonardi CL, Gaylis N, et coll.** Treatment with SDZ-ADL, an adalimumab biosimilar, in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis: results of patient-reported outcome measures from two phase III studies (ADMYRA and ADACCESS). *BioDrugs* 2021 Mar;35(2):229-38.
- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll.** Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Corporation AbbVie** – Monographie Humira (2019). Disponible à : [https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA\\_PM\\_FR.pdf](https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf)
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Amgevita<sup>MC</sup> - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2021/Amgevita\\_2021\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Amgevita_2021_01.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hudio<sup>MC</sup> - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2021/Hudio\\_2021\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hudio_2021_01.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira<sup>MC</sup>– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS;2013. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2013/Humira\\_AIJ\\_2013\\_10\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira<sup>MC</sup>– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2016/Humira\\_JIA\\_2016\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hyrimoz<sup>MC</sup> - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2021/Hyrimoz\\_2021\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hyrimoz_2021_01.pdf)
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Wiland P, Jeka S, Dokoupilova E, et coll.** Switching to biosimilar SDZ-ADL in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: 48-week efficacy, safety and immunogenicity results from the phase III, randomized, double-blind ADMYRA study. *BioDrugs* 2020 Dec;34(6):809-823.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. *Mod Rheumatol.* 2019 Nov;29(6):949-53.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**ANNEXE**

**Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (mai 2021)**

	Produit de référence		Médicaments biosimilaires									
Marque de commerce	Humira <sup>MC</sup>		Amgevita <sup>MC</sup>	Hadlima <sup>MC</sup> et Hadlima <sup>MC</sup> PushTouch <sup>MC</sup>		Hulio <sup>MC</sup>	Hyrimoz <sup>MC</sup>		Idacio <sup>MC</sup>			
Fabricant	AbbVie		Amgen	Merck		BGP	Sandoz		Fresenius			
<b>Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml</b>												
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClick <sup>MC</sup> )	Seringue préremplie	Stylo (SureClick <sup>MC</sup> )	Seringue préremplie	Stylo (PushTouch <sup>MC</sup> )	Seringue préremplie	Stylo (Ypsomate <sup>MC</sup> )	Seringue préremplie	Stylo (Sensorready <sup>MC</sup> )	Seringue préremplie	Stylo
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓						✓			
<b>Formulation<sup>a</sup></b>												
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique	
<b>Indications de paiement évaluées</b>												
	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
<b>Présence de latex ou d'un dérivé du latex<sup>b</sup></b>												
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non	
<b>Prix unitaire<sup>c</sup></b>												
40 mg (0,8 ml)	714,24 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	471,27 \$	s. o.	471,27 \$
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	235,64 \$	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	235,64 \$	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 3 mars 2021 ou prix soumis par le fabricant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).